

# Anasztrozol-kezelésben részesülő, posztmenopauzális emlőrákos betegek életminőségi vizsgálatának összefoglalása

Horváth Zsolt

Debreceni Egyetem, Onkológiai Intézet

Köszönhetően az emlőrák egyre korábbi stádiumban történő felismerhetőségének, a hatékonysági mutatókon túlmenően mára már az életminőség kérdése is fontos részévé vált a kezelésnek. A korai emlőrák adjuváns kezelésével kapcsolatban az életminőségre vonatkozóan igen kevés adattal rendelkezünk. Adatgyűjtésünk célja annak megállapítása volt, hogy hogyan változik az anasztrozol-terápiában részesülő, korai stádiumú, posztmenopauzális emlőrákos betegek életminősége. A többközpontú, prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó vizsgálatba 1502 posztmenopauzális emlőrákos beteget vontunk be, az életminőség kérdőívre adott válaszokat 0-tól 100-ig terjedő skálán értékeltük. A betegek összességében elég negatívan ítélték meg a munkavégző képességüket a kiinduláskor, de a felmérés végére ez a paraméter javult. Korábbi vizsgálatok szerint az idősebb korosztályba (>65 év) tartozó betegek körében szignifikánsan romlottak a fizikai paraméterek a fiatalabb betegcsoportéhoz képest. Ezt az összefüggést mi magunk is megerősítettük. Eredményünk ugyanakkor némileg ellentmond Fehlauer és munkacsoportja (14) megállapításának, miszerint a fiatalabb betegek nagyobb fokú abszolút és relatív funkciócsökkenést mutattak fizikai állapotukban a középkorú, illetve idősebb betegekhez képest. A fáradékonyság hasonló mértékben volt jelen a különböző korcsoportú betegeknél, míg a vitalitás és a napi tevékenységi szint megtörése több évig fennmaradhat a kezelés során. Ezek alapján kijelenthető, hogy az idősebb egyének ellátása különleges figyelmet igényel a kezelést végző személyek részéről. Magyar Onkológia 56:242-246, 2012

**Kulcsszavak:** emlőrák, posztmenopauza, anasztrozol, életminőség, fizikai állapot, SF RAND-36

*Due to the recognition and diagnosis of breast cancer in increasingly early stages, quality of life becomes an important part of treatment beyond the efficacy indicators. In the scientific literature quality of life data related to adjuvant treatment of early breast cancer is poorly represented. Our aim was collecting data to capture the changes in quality of life of postmenopausal, early breast cancer patients. This multicenter, prospective, observational, non-interventional study enrolled 1502 postmenopausal, early stage breast cancer patients. The answers to the QoL questionnaire were rated on a scale from 0 to 100. Overall the patients judged their working ability fairly negative at the start however, this parameter improved by the end of the survey. According to earlier studies the physical parameters deteriorated more significantly among patients belonging to the elderly ( $\geq 65$  years) age group compared to younger patients. This correlation was confirmed by our study as well. Our results however are somewhat conflicting with the observations by Fehlauer et al (14) that younger patients show greater absolute and relative functional deterioration in their physical status compared to middle-aged or elderly patients. Fatigue appeared in the same rate among different age groups, while deterioration in vitality and daily functionality levels could persist for several years. Based on our findings the elderly patient's care needs special attention from treating personnel.*

Horváth Z. Quality of life analysis of postmenopausal, early breast cancer patients treated with anastrozole (RADAR-II). Hungarian Oncology 56:242-246, 2012

**Keywords:** breast cancer, postmenopausa, anastrozole, quality of life, physical status, SF RAND-36

Levelezési cím: Dr. Horváth Zsolt egyetemi docens, Debreceni Egyetem Onkológiai Intézet.  
Telefon: 06/52/255-585, fax: 06/52/255-840, e-mail: horvathzsolt@med.unideb.hu

Közlésre érkezett: 2012. augusztus 8. • Elfogadva: 2012. szeptember 7.

A vizsgálatot az AstraZeneca Kft támogatta.

## BEVEZETÉS

Az anasztrozol egyike azon aromatazinhibitor terápiáknak, amelyekről nagy, prospektív klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy hormonreceptor-pozitív, posztmenopauzában lévő betegeknél szignifikánsan növelik a progressziómentes túlélést mind a korai, mind az előrehaladott emlőrákban (1, 4, 17). Korai emlőrákban szignifikánsan csökkenti a kiújulást és az ellenoldali emlőrák kialakulását. Az anasztrozol metasztatikus emlőrákban is hatékonyabbnak bizonyult és kedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkezik a tamoxifenhez képest, így első vonalban alkalmazható (4). Köszönhetően az emlőrák egyre korábbi stádiumban történő felismerhetőségének, a hatékonysági mutatókon túlmenően mára már az életminőség kérdése is fontos részévé vált a kezelésnek.

## CÉLKITŰZÉS

A jelen adatgyűjtés célja annak megállapítása volt, hogy hogyan változik az adaptált RAND 36 életminőség-kérdőív alapján az anasztrozol-terápiában részesülő, korai stádiumú, posztmenopauzális emlőrákban szenvedő betegek életminősége.

## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A RADAR II olyan többközpontú, prospektív, obszervációs, beavatkozással nem járó nyílt klinikai vizsgálat, melybe 2007 és 2010 között 1502 posztmenopauzális emlőrákos beteget vontak be. A vizsgálatban az Arimidex-kezelésben részesülő betegek életminőségi adatainak változását tanulmányoztuk. Az adatgyűjtési programban részt vehettek mindazon korai stádiumú emlőrákos betegek, akiket a hazai hatályos alkalmazási előírás alapján kezelőorvosuk legalább 1 hónapja anasztrozol-kezelésben részesített. A vizsgálat nyolc vizitből állt, a vizitek pedig 3 hónapos időintervallumonként kerültek sorra.

A jelen vizsgálat tervezetét az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásértékelési Bizottsága (ETT TUKÉB) engedélyezte. A vizsgálat eredményeit a beavatkozással nem járó vizsgálatoknál használható statisztikai módszerekkel, független statisztikus értékelte.

## EREDMÉNYEK

A vizsgálat során összesen 10 160 vizithez tartozó adatlap gyűlt össze, melyből 497 adatlaphoz tartozó vizit-információ nem volt egyértelmű; ezeket az elemzésből kizártuk. Emellett az 1502 bevont beteg közül 18 főnél hiányzott az életkorra, illetve az Arimidex-kezelés indikációjára vonat-

kozó információ; ezeket a betegeket az elemzésből szintén kizártuk. A statisztikai értékelés így 1484 beteg adataira támaszkodik.

A betegek átlagéletkora 63,6 év ( $\pm 10,06$  év) volt. A betegek 44,4%-a 65 évesnél fiatalabb, 55,6%-uk 65 éves, vagy idősebb volt. A tumorok 23,5%-a (N=349) hisztológiai grade (HG) I, 53,3% (N=791) HG II, 16,2% (N=241) HG III, 7% (N=103) nem ismert/nincs adat. A primer tumor ösztrogénreceptor-státusa 92,2%-ban pozitív, 4,9%-ban negatívnak bizonyult, 2,9%-ban pedig ismeretlennek.

Nyirokcsomóstátus: N0: 54,4% (N=807), pozitív: 39,6% (N=588), nem ismert/nincs adat: 6,0% (N=89). A klinikai stádium szerint ez St. I: 32,9% (N=489), St. IIA: 22,4% (N=333), St. IIB: 15,6% (N=232), St. IIIA: 4,8% (N=71), nem ismert/nincs adat: 24,2% (N=359) megoszlást jelent.

Kemoterápiás kezelést iniciálisan nem kapott 77,3%-uk, a maradék 22,7% kemoterápiás kezelésben is részesült. Kemoterápiát a 65 év alattiak 51,2%-ban, míg a  $\geq 65$  évesek 36,1%-ban kaptak. Sugárterápiában részesült a betegek 77,2%-a.

### *Életminőségi kérdőív*

Az életminőségi kérdőívre adott válaszokat 0-tól 100-ig terjedő skálán értékeltük. Minden egyes kérdés esetén a legjobb életminőséget reprezentáló válasz 100, míg a legrosszabb életminőséget reprezentáló válasz 0 pontot ért. A közbülső válaszokat arányosan (lineárisan) értékeltük 0 és 100 pont között.

A dimenziókat áttekintve kitűnik, hogy a vizsgált betegek egészségüket közepesnek ítélik, mely csak kismértékben javul; a fiatalabbak egészsége jobb. Az állapot a kezelés ideje alatt érdemben nem változik. Az egészségi állapot mind a közepesen nehéz, mind a nehéz fizikai munka elvégzését közepes mértékben akadályozza, és ez az idő előrehaladtával kifejezettebbé válik. A betegek összességében elég negatívan ítélik meg a munkavégző képességüket a kiinduláskor, de az előbbi kérdésekhez képest némileg ellentmondva, ez javul a kezelés végére. A fizikai és pszichés állapot a társasági életben jelentősen akadályozza a betegeket, és ez tovább romlik. A fájdalomérzet kifejezett és akadályozza a munkavégző képességet. A hőhullámok jelentős arányban vannak jelen már a kezelés kezdetén is, és ez a kezelés végére fokozódik. A hőhullámok a fájdalomhoz képest kissé fokozott mértékben rontják a munkavégzési képességet. A betegek életkedve közepes, és ez a vizsgálat időtartama alatt érdemben nem változik. A hangulat a kiinduláskor alapvetően rossz, és a kezelés tartama alatt érdemben itt sem észlelhető változás. A fáradékonyság is viszonylag magas szintről indul, de az idő előrehaladtával ez romlik. Mindezekkel szemben a gyógyszerrel való elégedettség magas, és ez így is

1. táblázat. Az életminőségi kérdőív egyes kérdéseinek értékelése

Kérdés	1. vizit		8. vizit		Nő/csökken/ nem változik (nő $\geq 5\%$ ; csökken $< 5\%$ )	Megjegyzés
	átlag	szórás	átlag	szórás		
Általánosságban hogyan ítéli meg az egészségét?	50,37	21,84	57,15	21,11	nő	Közepesnek ítélik az egészséget, de ez kissé javult
Általánosságban hogyan ítéli meg az egészségét?	<65 év ≥65 év	56,23 43,05				A fiatalabbak egészsége jobb
Változott-e az állapota az elmúlt időszakban?	53,46	14,01	56,02	15,2	n.v.	Nem változott az állapota az elmúlt időszakban
Az egészségi állapota akadályozza-e a nehéz fizikai aktivitást?	44,04	34,21	54,67	35,4	nő	Az egészségi állapota fokozottan akadályozza a nehéz fizikai aktivitást
Az egészségi állapota akadályozza-e a közepesen nehéz fizikai aktivitást?	58,38	33,15	67,98	32,39	nő	Az egészségi állapota fokozottan akadályozza a közepesen nehéz fizikai aktivitást
Milyennek ítéli munkavégző képességét?	40,58	23,12	52,35	10,6	nő	Javuló munkavégző képesség
Fizikai és pszichés állapota mennyire akadályozza a társasági életében?	76,08	24,52	86,39	20,69	nő	Jobban akadályozza a fizikai és pszichés állapota a társasági életben
Érez-e testi fájdalmat?	72,38	27,13	82,26	23,94	nő	Fokozódó testi fájdalom
Akadályozza-e a fájdalom a munkavégző képességét?	75,41	28,89	83,93	24,38	nő	Egyre inkább akadályozza
Tapasztal-e hőhullámokat?	74,09	26,86	83,35	21,35	nő	Egyre inkább tapasztalt
Akadályozzák-e a hőhullámok a munkavégző képességét?	87,39	19,66	91,74	15,01	n.v.	Min. fokozódik, de a eleve magas volt a hőhullám!
Hogyan ítéli, mennyire érez normális életkedvet?	61,59	28,5	64,25	28,83	n.v.	Az életkedv közepes és nem változik
Hogyan ítéli, mennyire levert a hangulata?	84,24	21,53	88,61	18,67	n.v.	A betegek rossz (levert) hangulata nem változik
Mennyire fáradékony?	78,11	25,04	86,06	20,14	nő	A fáradékonyság romlik
Elégedett-e a jelenlegi kezeléssel?	98,78	10,96	98,68	11,4	n.v.	Ugyanannyira nagyon elégedett
Bizakodó/választaná-e újra ezt a gyógyszert?	97,23	16,42	97,69	15,01	n.v.	Újra választaná a gyógyszert

marad, továbbá a betegek ismételten újraválasztanák a gyógyszert (1. táblázat).

A második elemzésben a fenti kérdéseket értelem szerűen összevonva elemeztük. Az általános egészségi állapot, a fizikai dimenzió és a lelki dimenziók is egyaránt nem túl magas szintről indulva javulnak. A lelki egészségi állapot az előbbiekhöz képest kissé jobb a kiinduláskor. A kezelés során magas szintről indul ki és fokozódik a fájdalom, valamint ennél is magasabb szintről indul el és kissé tovább nő a hőhullámok intenzitása. Végül, a kezeléssel való jelentős megelégedettség nem változott (2. táblázat).

## MEGBESZÉLÉS

Általánosan megállapítható, hogy a korai emlőrák adjuváns kezelésével kapcsolatban az életminőségre vonatkozóan igen kevés adattal rendelkezünk (2, 12, 13, 18).

A rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő betegeknél az életminőség több komponense vizsgálható (3). Az ún. RAND 36-Item Health Survey ötdimenziós, általános életminőségi skála (fájdalom, depresszió, vitalitás, általános egészségi állapot hatása a mindennapi életre; általános lelki állapot hatása a mindennapi életre) (8, 16). Által-

## 2. táblázat. Az életminőségi kérdőív dimenzióinak összevont értékelése

Kérdés	1. vizit		8. vizit		Nő/csökken/nem változik (nő $\geq 5\%$ ; csökken $< 5\%$ )	Megjegyzés
	átlag	szórás	átlag	szórás		
Általános egészségi állapot	59,97	15,23	66,52	14,8	nő	Javul az általános egészségi állapot
Fizikai egészségi állapot	55,28	23,97	65,2	18,25	nő	A fizikai egészségi állapot javul
Lelki egészségi állapot	71,04	25,65	83,11	16,71	nő	A lelki egészségi állapot javul
Fájdalom	73,89	26,53	83,08	22,87	nő	A fájdalom fokozódik
Hőhullámok	80,71	21,58	87,45	16,76	nő	A hőhullámok erősödnek
Elégedettség a kezeléssel	98,01	11,53	98,14	11,8	n.v.	A kezeléssel való nagy elégedettség magas, nem változik

lános kérdőívként több vizsgálatban felhasználták már (pl. prosztatarákban szenvedő betegek életminőségének vizsgálata) (3, 7, 18). E kérdőív rövidített, emlőrákos betegekre adaptált változata (8, 18) segítségével gyűjtöttünk adatokat az anasztrozol-terápiában részesülő, korai emlőrákos betegek életminőségére vonatkozóan.

Az anasztrozol jól tolerálható gyógyszer, több vizsgálatban megállapították, hogy a betegek életminőségét a terápia javította (5, 9, 10). Életminőség-felmérést először Fallowfield és mtsai (ATAC vizsgálat) (10) végeztek. A szerzők megállapították, hogy az anasztrozol, tamoxifen, illetve a két szer együttes alkalmazása során a betegek életminősége hasonló, szignifikáns javulást mutatott, s az utánkövetés 2 éve alatt a javulás folyamatos volt. Vizsgálatunkban az általános egészségi állapot, a fizikai dimenzió és a lelki dimenzió, valamint a kezeléssel való megelégedettség mérsékelten javultak.

Az endokrin tünetekhez kapcsolódó életminőségi változók azonban a vizsgálat első 3 hónapos értékelésénél romlottak, majd fokozatosan javultak a 2. év végéig. Esetünkben a fájdalom és a hőhullámok mértéke is fokozódott, utóbbi jelentősebben. Kiemelendő, hogy míg a különböző endokrin terápiában részesülő betegcsoportok között nem volt szignifikáns különbség az életminőségi változóknál, a korábban kemoterápiában részesült betegek beválasztáskor alacsonyabb életminőségi átlagokkal rendelkeztek a többi betegnél, de az első 3 hónap során nagyobb fokú javulást értek el.

Korai emlőrákban az ATAC vizsgálatban a bevont betegek közül 1021-nél végeztek életminőség-vizsgálatot. Megállapították, hogy a terápiára jellemző mellékhatások ellenére a betegek 67%-ánál javult az életminőség (5, 10). Metasztatikus emlőrákban az anasztrozol életminőségre gyakorolt hatását Donadio és mtsai vizsgálták (9). Bár eredményeik kis beteganyagra vonatkoznak, figyelemre méltó, hogy az

anasztrozol-terápia mellett a betegek emocionális állapota javult, fájdalmaik csökkentek.

A legtöbb összefoglaló publikációban és metaanalízisben a vizsgálati idő maga elég széles skálán szóródik, leggyakrabban 1 és 5 év közötti követési időkről számolnak be, de nem ritka a 6, illetve 7 éves felmérés sem (3, 5, 7, 9, 15, 19), hozzátéve, hogy a legtöbb releváns adat a hosszabb távú (legalább 2 éves) követésből nyerhető (3, 5, 14, 15).

Lényeges szempontként merül fel az adjuváns hormonterápia szerepe (6, 11) mellett a megelőző beavatkozások hatása az életminőség alakulásában: a megelőző műtéten átesett betegek életminőségi mutatói egyes vizsgálatok szerint nem befolyásolták a hosszú távú életminőség alakulását (3, 18), más szerzők (7) az emlőmegtartó beavatkozás és a módosított radikális mastectomia összehasonlításakor, 2 éves megfigyelés után szignifikáns különbséget találtak a saját-test képben és a kezeléssel való megelégedettségben.

Az adjuváns kemoterápiában részesülő betegek életminőségi javulása kisebb fokú volt több vizsgálat szerint is a kemoterápiában nem részesülő betegekhez képest (6, 11, 12).

Egyes szerzők fontos megkülönböztető faktorként kezelik az életkort az életminőség-felmérések során (14). Ganz és mtsai (15) szerint az idősebb korosztályba (>65 év) tartozó betegek körében szignifikánsan romlottak a fizikai paraméterek a fiatalabb betegcsoportéhoz képest. Ezt az összefüggést mi magunk is megerősítettük.

Saját eredményeink ugyanakkor némileg ellentmondanak Fehlauer és munkacsoportja (14) megállapításának, miszerint a fiatalabb betegek nagyobb fokú abszolút és relatív funkciócsökkenést mutattak fizikai állapotukban a középkorú, illetve idősebb betegekhez képest. Ehhez társul ugyan ezen szerzők megállapítása is, hogy az emlőmegtartó műtéten átesett betegek fizikális állapota szignifikánsan romlott a sugárkezelésen vagy emlőeltávolításon átesett betegekéhez képest, és a követés 3. hónapjában már több komorbiditás

merült fel ezeknél a betegeknél. A fáradékonyság hasonló mértékben volt jelen a különböző korcsoportú betegeknél, míg a vitalitás és a napi tevékenységi szint megtörése több évig fennmaradhat a kezelés során. Ezek alapján kijelenthető, hogy az idősebb egyének ellátása különleges figyelmet igényel a kezelést végző személyek részéről.

Összességében az elvégzett obszervációs vizsgálat a szakirodalommal egybehangzó megfigyeléseket talált. Az egyes kérdések részletes vizsgálata azonban némi inkonzisztenciát mutat, mely felveti a kérdések értelmezésének problémáját is. Habár önkitöltős kérdőívekről van szó, mégis az életminőségi vizsgálatok esetében fokozottan kell törekedni a betegek – orientációmentes – tájékoztatására és a megfelelő adatbiztonságra.

## IRODALOM

1. ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365:60–62, 2005
2. Bernhard J, Cella D, Coates A, et al. Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Stat Med* 17:517–532, 1998
3. Bloom J, Petersen D. Multi-dimensional quality of life among long-term (5+ years) adult cancer survivors. *Psycho-Oncology* 16:691–706, 2007
4. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JMA, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 92: 2247–2258, 2001
5. Cella D, Fallowfield L. Five-year quality of life (QOL) follow-up of adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women in the Anastrozol (A), tamoxifen (T), alone or in combination (ATAC) trial. *J Clin Oncol* 23(16S): Abstr. 577, 2005
6. Coster S, Fallowfield L. The impact of endocrine therapy on patients with breast cancer: A review of the literature. *Breast* 11:1–12, 2002
7. Curran D, Dongen J, Aaronson NK, et al. Quality-of-life of early-stage breast cancer patients treated with radical mastectomy or breast-conserving procedures: Results of EORTC Trial 10801. *Eur J Cancer* 34:307–314, 1998
8. Czibalmos A NZ, Varga Zs. Páciens megelégedettségi vizsgálat az SF-36 kérdőívvel, a magyarországi normálértékek meghatározása. *Nép-egészségügy* 1:4–19, 1999
9. Donadio M, Ritoro G, Nigro C, et al. Quality of life (EORTC QLQ-C30) in advanced breast cancer patients treated with anastrozole. *Ann Oncol* 12(Suppl 4):28, Abstr. B44, 2001
10. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, et al. Quality of life of postmenopausal woman in the Anastrozol, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol* 22:4261–4271, 2004
11. Fallowfield L, Cella D. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 107:167–180, 2008
12. Fallowfield L. Acceptance of adjuvant therapy and quality of life issues. *Breast* 14:612–616, 2005
13. Fallowfield L. Quality of life issues in relation to aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 106:168–172, 2007
14. Fehlaue F, Tribius S, Mehnert A, et al. Health related quality of life in long term breast cancer survivors treated with breast conserving therapy: impact of age at therapy. *Breast Cancer Res Treat* 92:217–222, 2005
15. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 94:463, 2002
16. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Economics* 2:217–227, 1993
17. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 7:991–996, 2006
18. Perry S, Kowalsky T, Chang CH. Quality of life assessment in women with breast cancer: benefits, acceptability and utilization. *Health and Quality Life Outcomes* 5:24, 2007
19. Whelan TJ, Pritchard KI. Managing patients on endocrine therapy: focus on quality-of-life issues. *Clin Cancer Res* 12(3 Suppl):1056s–1060s, 2006